Aus dem Neuropathologischen Institut
der Freien Universität Berlin
Direktor: Prof. Dr. J. Cervós-Navarro

# ULTRASTRUKTURELLE BETRACHTUNG DER GEFÄSSWANDVERÄNDERUNGEN IM GLIOBLASTOM

INAUGURAL-DISSERTATION
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an den
Medizinischen Fachbereichen der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Annette Seltmann
aus Chemnitz

1974

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546512_0042

Aus dem Neuropathologischen Institut der
Freien Universität Berlin
Direktor: Professor Dr. J. Cervós-Navarro

---

# ULTRASTRUKTURELLE BETRACHTUNG DER GEFÄSSWANDVERÄNDERUNGEN IM GLIOBLASTOM

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an den Medizinischen Fachbereichen
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Annette Seltmann
Chemnitz

Referent: Professor Dr. J. Cervós-Navarro

Korreferent: Professor Dr. B. Bingas

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fachbereiche der Freien Universität Berlin

Promoviert am 30. April 1974

# I N H A L T S V E R Z E I C H N I S


| | | Seite |
|---|---|---|
| I) | Einleitung | 2 |
| II) | Material und Methode | 6 |
| III) | Kennzeichnung der untersuchten Tumorgebiete | 7 |
| IV) | Darstellung der einzelnen Gefäßtypen | 9 |
| | A) Einzelne Kapillaren | 9 |
| | B) Venülen | 12 |
| | C) Lakunen | 17 |
| | D) Gefäße arteriellen Baus | 20 |
| | E) Gefäßglomerula | 25 |
| V) | Diskussion | 31 |
| | 1. Endothelzellen | 31 |
| | 2. Basalmembranen, perivaskulärer Raum, Blut-Hirn-Schranke | 33 |
| | 3. Gefäßwucherungen: blastomatöser oder reaktiver Vorgang | 35 |
| | 4. Gefäßkonglomerate | 37 |
| VI) | Zusammenfassung | 38 |
| | Literatur | 39 |

## I) E I N L E I T U N G :
## G E S C H I C H T L I C H E R  Ü B E R B L I C K

Über die Veränderungen der Gefäße im Glioblastom ist in der lichtmikroskopischen Aera eingehend berichtet worden. So wiesen Tooth (1912), Bailey und Cushing (1926) auf endotheliale Proliferation hin. Deery berichtete zusätzlich von adventitieller Wucherung. Er beobachtete ein merkliches Anwachsen des Retikulins und des Kollagens zwischen den Endothelzellen, was ihn vermuten ließ, daß beide Substanzen ein Produkt der Endothelzellen sind. Sowohl Carmichael (1928) als auch Elsberg und Hare (1932) konnten zeigen, daß sich die meisten Gefäße im Glioblastom in der Peripherie befinden. Scherer (1933) wies auf eine starke Gefäßknäuelbildung hin, die an der Grenze zwischen reaktiver und blastomatöser Wucherung stehen soll, Elvidge, Penfield und Cone (1937) betonten die endotheliale Proliferation im Zusammenhang mit Nekrosen und Gefäßverschlüssen. Hardmann bestätigte die von Tönnis (1936) beobachteten arteriovenösen Fisteln im Glioblastom. Zülch (1939) ging eingehend auf die Gefäßveränderungen im Glioblastom ein und teilte sie in verschiedene Gruppen ein:

1. lakunäre Gefäßsysteme arteriellen und venösen Baus,
2. pathologische Kapillarnetze mit Vermehrung der Silberfasern,
3. Glomerulusbildung nekrosennah,
4. Kavernome,
5. adventitielle Wucherungen, die zu Dolden- und Traubenbildern führt,

6. endovasale Wucherungen,
7. frisch thrombosierte Gefäße.

Bertha (1939/40) wies besonders auf die Gefäßneubildungen hin wie adventitielle Kapillarisation, teleangiektatische Kapillaren und die Gefäßknäuel, wie sie Scherer schon vor ihm beschrieben hatte (angioplastische Neubildungen). Gough (1940) faßte drei Haupttypen der Gefäßwandveränderungen im Glioblastom zusammen:

1. Vermehrung des perivaskulären Bindegewebes zu einem dichten Netzwerk, in dessen Maschen neue kleine Gefäße entstehen,
2. glomerulusähnliche Gefäßknäuel,
3. intravaskuläre Vorgänge in Form von Anschwellung und Neubildung von Gefäßendothel.

Weitere Forscher bemühten sich, die Gefäßveränderungen im Glioblastom angiographisch zu erfassen, was überwiegend für die Diagnostik Bedeutung gewann. Unter diesen sind Torhildsen, Schiefer, Tönnis, Walter und Udvarhelyi zu nennen. Diese frühen Betrachtungen erfaßten lediglich den lichtmikroskopischen Aspekt der Gefäßwandveränderungen im Glioblastom.
Nyström (1960) befaßte sich am intensivsten sowohl histopathologisch als auch ultrastrukturell mit den Gefäßwandveränderungen im Glioblastom. Er verglich die Veränderungen hier mit denen in anderen Blastomen und in Hirnmetastasen und schließlich stellte er einen Vergleich dieser Gefäße mit solchen in normalem Hirngewebe an. Nyström betonte besonders die Vermehrung der bindegewebigen Anteile, Retikulinfasern, Kollagenfasern und Elastin.

Entgegen der Annahme Deerys, daß diese Substanzen von den Endothelzellen gebildet werden, vermutet Nyström, daß die Basalmembranen die Produzenten sind; er räumte aber den Endothelzellproliferationen eine präzipitierende Funktion ein.
Don M.Long (1970) befaßte sich eingehend mit den Gefäßen in Hirntumoren. Er ging dabei aber überwiegend ein auf die Funktion bzw. den Funktionsverlust der Blut-Hirn-Schranke.
Long postulierte folgendes:

1. Die Blut-Hirn-Schranke für Protein erscheint bei den Hirnkapillaren in den Cell-Junktions lokalisiert zu sein.
2. In bösartigen Hirntumoren sind einige dieser Cell-Junktions, die für Proteine impermeabel sein sollten, in der Tat offen und erlauben eine freie Passage für angelagertes markiertes Material.
3. Andere Kapillarveränderungen in menschlichen bösartigen Hirntumoren schließen endotheliale Hyperplasie mit extensiver vesikulärer Formation, Verschmälerung und Irregularität der Endothelzellen ein. Erweiterung, Torquierung und Unregelmäßigkeiten der Basalmembran, Defekte in der äußeren Basalmembran, mit unregelmäßigen Veränderungen in der Dichte. Invasion von Kollagen in die Basalmembran, kollagengefüllte Extrazellulärräume, die die Kapillaren umgeben.
4. In Betrachtung dieser Befunde scheint es daher korrekt zu sein, eher von der "Abwesenheit" einer Blut-Hirn-Schranke zu sprechen als von einem "Zusammenbrechen" der Schranke in bösartigen menschlichen Hirntumoren.

Die von Nyström erhobenen Befunde liegen mehr als zehn Jahre zurück, die von Long ermittelten Befunde sind sehr allgemein gehalten, sodaß es gerechtfertigt erscheint, das Thema "Ultrastrukturelle Betrachtung der Gefäßwandveränderungen im Glioblastom" noch einmal aufzugreifen.

Für uns ergeben sich folgende Fragestellungen:

1. Inwieweit ist eine Systematisierung der Variationsbreite der Gefäßwandveränderungen auf ultrastruktureller Ebene herbeizuführen?
2. Sind die Gefäße sowie die übrigen mesenchymalen, vor allen Dingen bindegewebigen Strukturen Ausdruck eines autonomen oder sekundären Wachstums?
3. Gibt es ultrastrukturelle Merkmale, die auf die Funktion der Tumorgefäße, besonders auf ihr Verhalten bezüglich der Blut-Hirn-Schranke schließen lassen?

Bedingt durch die Komplexität der Fragen und die Begrenzung unseres Materials kann diese Arbeit von vornherein nur als ein Beitrag zu den schon oben genannten Abhandlungen gewertet werden, der noch der Vervollständigung bedarf. Diese Arbeit war als Gemeinschaftsarbeit mit Frau Krug, die ihren Anteil, nämlich die Systematisierung der in Erscheinung tretenden Zellen im Glioblastom schon abgeschlossen hat, geplant.

## II). M A T E R I A L  U N D  M E T H O D E

In sämtlichen Fällen wurde zur Einbettung Biopsiematerial verwendet, das sofort nach der Entnahme in fünfprozentige Glutaraldehydlösung für entweder vier bis sechs oder aber sechs bis acht Stunden gegeben wurde. Anschließend wurde das Material in einer 0,2-molaren Lösung von Saccharose für ungefähr eine Woche konserviert. An diese Vorfixierung schloß sich die Nachfixierung nach Millonig in einprozentiger Osmiumtetroxidlösung an. Dann Spülung in Aqua bidest. Die beiden Fixierungsarten waren für das gesamte Material identisch. Bei den früheren Fällen schloß sich die Entwässerung in einer aufsteigenden Acetonreihe von dreißig bis einhundert Prozent an, anschließend Behandlung mit Propylenoxid. Eingebettet wurde das vorbehandelte Material in Epon (Sevar) und polimerisiert bei 35°C zwölf bis vierundzwanzig Stunden, bei 45°C zwölf bis vierundzwanzig Stunden und abschließend bei 60°C ebenfalls zwölf bis vierundzwanzig Stunden.

Unterschiedlich hierzu wurde das neuere Material in einer aufsteigenden Alkoholreihe von dreißig bis einhundert Prozent entwässert, mit Styrol behandelt und eingebettet in Micropal (Ferraque). Es schloß sich eine Polimerisation an von vierundzwanzig Stunden bei 38°C und ebenfalls von vierundzwanzig Stunden bei 60°C.

Aus dem so fixierten und eingebetteten Material wurden mit dem Ultrotom LKB-III Semidünn-Schnitte von 1 µ angefertigt und mit einprozentiger Giemsalösung gefärbt. An dem gleichen Gerät wurden die Ultradünn-Schnitte verfertigt von annähernd 500 Å Dicke. Diese Schnitte wurden mit Bleicitrat nachkontrastiert.

Als Elektronenmikroskop stand ein Zeiss EM 9 zur Verfügung.

## III) KENNZEICHNUNG DER UNTERSUCHTEN TUMORGEBIETE

Von den 25 Fällen eines Glioblastoms erwiesen sich sechs als geeignet zur Darstellung der Gefäße. Von zwei Glioblastomen wurde das Material zur Einbettung in der Grenzzone des Tumors entnommen, von den übrigen in der Tumormitte.
Kenntlich sind die Grenzgebiete zunächst an dem Vorhandensein von myelinisierten Axonen. Im übrigen weisen diese Gebiete durchaus Strukturunterschiede auf.
In dem einen Fall finden wir den Zellverband spongiös aufgelockert, die Zellfortsätze weisen eine dichte Durchsetzung mit Zytofilamenten auf, wodurch sie am ehesten als Fortsätze reaktiver Glia zu bezeichnen sind. In dem zweiten Fall besteht ein dichter Zellverband, dessen Interzellularfugen die für das Gehirn übliche Weite besitzen.
Die Zellfortsätze zeigen eine verschiedenartige, aber reichliche Innenstrukturierung. Es gibt solche, die hauptsächlich intrazelluläre Fasern und Mitochondrien enthalten, wiederum andere enthalten zusätzlich zu diesen Organellen noch Lysosomen und freie Ribosomen, oder Schläuche von Ergastoplasma. Auf Grund dieser Innenstrukturierung und des sehr hellen Plasmas lassen diese Zellanschnitte an reaktive Astroglia danken. Auffällig sind besonders solche Zellen, die zwei bis drei Kernanschnitte enthalten. In diesen Zellen sind reichlich Mitochondrien enthalten, außerdem Membranschläuche von granulärem und agranulärem endoplasmatischen Retikulum, massenhaft freie Ribosomen und Mikrotubuli. Hierbei handelt es sich um blastomatöse Zellen.

- o -

Auch diejenigen Anschnitte, die aus der Tumormitte entnommen sind, weisen einen verschiedenartigen Aufbau auf. Allerdings haben wir im Gesichtsfeld jedesmal einen festen Zellverband vor uns.
Dabei sind Gebiete dargestellt, in denen überwiegend Zellfortsätze angeschnitten sind, deren besonderes Merkmal der Reichtum an intrazellulären Fasern ist. Die elektronenmikroskopische Dichte dieser Zellen erscheint daher mittelgradig. In solchen Fortsätzen finden wir niemals den Anschnitt eines Zellkerns. Ein weiterer Zelltyp in diesen Gebieten sind die Astrogliazellen, die erkennbar sind an ihrer geringen optischen Dichte. In der Mehrzahl der Fälle sind die Fortsätze reaktiv verändert, was deutlich wird an dem vermehrten Organellengehalt. Vermehrt finden wir die Mitochondrien, die zudem eine veränderte Form aufweisen. Allerdings sind die Cristae gut erhalten. Gehäuft treten mit Ribosomen besetzte Membranprofile des Ergastoplasmas auf und kleinere Vesikel.
Wir finden aber auch Zellen mit stark volumenvermehrtem Zytoplasma, in dem zahlreiche Mitochondrien und Schläuche des endoplasmatischen Retikulum enthalten sind, neben freien Ribosomen. Gelegentlich sind in Haufen angeordnete Vesikeln in Kernnähe anzutreffen. Sie sind aber nicht eindeutig dem Golgiapparat zuzuordnen, da die Membranprofile fehlen. Das Zytoplasma ist von mittlerer optischer Dichte. In solchen Zellen finden wir häufig zwei Kernanschnitte. Das Chromatin weist eine gleichmäßige Verteilung auf, wodurch die optische Dichte des Kerns mittelgradig erscheint. Es handelt sich hier um Tumorzellen.
In diesem Areal sind Zellanschnitte dargestellt,

die gekennzeichnet sind durch einen großen, stark gebuchteten Kern, der sehr dunkel erscheint. Das Zytoplasma umgibt lediglich als ein dünner Mantel diesen Kern und besitzt ebenfalls eine große optische Dichte. Der Organellengehalt ist mäßig, es überwiegen in die Länge gezogene Mitochondrien, die optisch leer erscheinen,und schmale Schläuche von granulärem Ergastoplasma. Bei diesen Zellen könnte es sich ebenfalls um Tumor-Zellen handeln. In einem Teil der Fälle liegen in diesem dichten Zellverband überwiegend Fettkörnchenzellen. Diese sind gekennzeichnet durch eine verhältnismäßig große Zahl an Vakuolen. Das Ergastoplasma ist ebenfalls gut entwickelt, Lysosomen in länglicher bis abgerundeter Form sind neben Mitochondrien zu finden. Die optische Dichte des Zytoplasmas ist sehr dunkel. In den Fällen, in denen der Kern angeschnitten ist, weist er eine bizarre Oberfläche auf und erscheint sehr dunkel.

## IV) D A R S T E L L U N G  D E R E I N Z E L N E N  G E F Ä S S T Y P E N

### A) EINZELNE KAPILLAREN

Bei der Darstellung einzelner Kapillaren sind in Abhängigkeit vom Areal des Tumors unterschiedliche Erscheinungsformen zu finden. So sehen wir z.B. in den Grenzzonen des Tumors, die perivaskulär einen stark aufgelockerten Extrazellulärraum aufweisen, Kapillaren, die meistens ein weites Lumen mit einem Durchmesser von 10 bis 20 $\mu$ aufweisen. Im Lumen eingeschlossen ist eine homogene Substanz, gelegentlich finden sich Erythrocyten oder Leukocyten darin

enthalten. Die Gefäßwände werden aus bis zu drei Endothelzellen gebildet. Die Endothelzellen sind zum Teil länglich gestreckt, zum Teil aber auch rundoval, wobei sie sich in das Lumen vorwölben. In einigen Zellen ist der Kern angeschnitten, seine Oberfläche ist gelegentlich gefaltet, gelegentlich glatt. Das Chromatin ist in der Regel gleichmäßig verteilt, es ist an der Peripherie kondensiert. Das Zytoplasma der Endothelzellen variiert von Zelle zu Zelle. Während es einmal arm an Organellen ist und sich lediglich vereinzelt Mitochondrien darstellen, ist es jedoch dicht von Zytofilamenten durchsetzt. In anderen Fällen ist der Organellengehalt sehr ausgeprägt, wobei die Mitochondrien und das Ergastoplasma überwiegen. Die Membranprofile des endoplasmatischen Retikulums sind in einigen Endothelzellen stark aufgeweitet und enthalten eine Substanz von mittlerer Elektronendichte. Die Schläuche sind dicht mit Ribosomen besetzt. An weiteren Organellen können in den Zellen rosettenartig angeordnete freie Ribosomen in großer Zahl vorhanden sein, Lysosomen sind ebenfalls vorhanden. Bemerkenswert erscheint uns der relativ große Anteil von Vesikeln, die sich hauptsächlich an der dem Lumen zugewandten Zelloberfläche ansammeln. Die Endothelzellen sind deutlich durch Schlußleisten voneinander getrennt. Zum Gefäßinneren reichen die Schlußleisten bis unmittelbar an das Lumen heran, - gelegentlich ragen aber labienartige Zytoplasmafortsätze an diesen Stellen weit in das Lumen - während sie perivaskulärwärts früher enden. Der perivaskuläre Raum ist besonders durch seine Weite auffällig, die nicht durch Bindegewebevermehrung bewirkt wird. Wir finden in ihm

Zellanschnitte, die in ihrem Aufbau unterschiedlich sind. Die Unterschiede betreffen den Organellengehalt als auch die optische Dichte. Die Innenstrukturierung kann sehr reichlich sein, wobei überwiegend Vesikeln vorhanden sind, die meistens nicht mit Ribosomen besetzt sind. Die Schläuche des endoplasmatischen Retikulums sind langgestreckt und granuliert, freie Ribosomen sind vorhanden. Die Anzahl der Mitochondrien ist nicht sehr ausgeprägt. Diese Zellen erscheinen von großer optischer Dichte. Andere Zellanschnitte in diesem Raum lassen wenig Organellen erkennen und sind nur von geringer optischer Dichte. Der größte Teil der Zellfortsätze im perivaskulären Raum ist von einer eigenen Basalmembran umgeben, sodaß sie eindeutig als Pericyten zu bezeichnen sind. Die Grundsubstanz, die wir in dem stark geweiteten perivaskulären Raum antreffen, ist von gleicher optischer Dichte wie der Inhalt des Gefäßlumens.
Subendothelial ist bei dieser Art von Gefäßen jeweils eine Basalmembran erkennbar, die mehrschichtig ist. Die BM, die den perivaskulären Raum abgrenzend zum Tumorgewebe umgibt, ist in der Regel einschichtig und kontinuierlich erhalten. Der BM liegen Zellanschnitte an, die entsprechend ihrem morphologischen Aufbau an Astrocyten denken lassen. An den Stellen, an denen die perivaskuläre Gliascheide eine Unterbrechung ihrer Kontinuität aufweist, finden wir einen Übergang in einen hochgradig erweiterten extrazellulären Raum, in dem der Zusammenhang des Neuropils verlorengegangen ist. Der Extrazellulärraum scheint zumindest elektronenmikroskopisch von der gleichen Substanz durchsetzt zu sein wie das Lumen und der perivaskuläre Raum. Es könnte sich hier

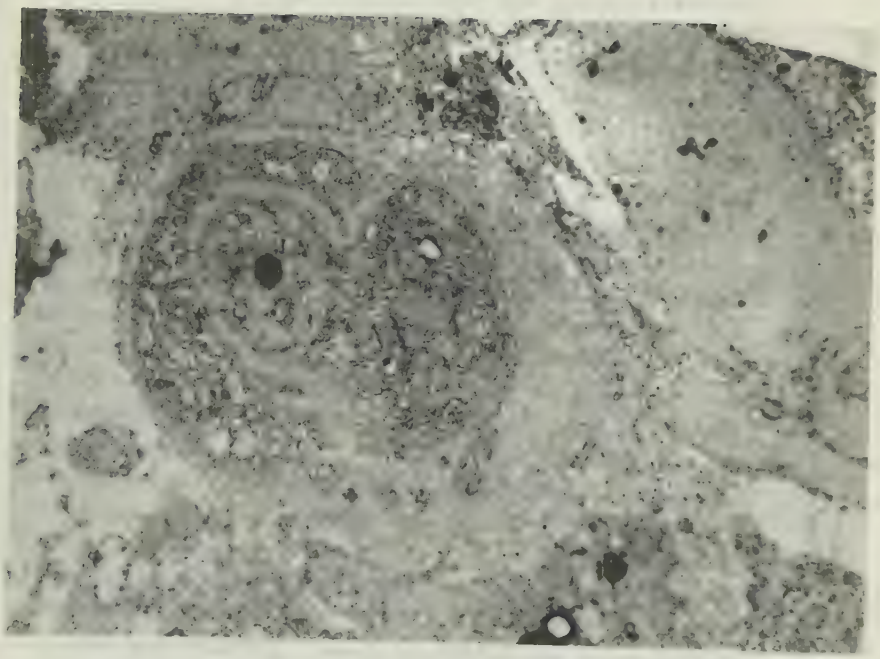
demnach um ein plasmareiches Transsudat handeln, bzw. um ein Ödem.
Die Kapillaren, die wir in der Tumormitte antreffen, unterscheiden sich von den vorher beschriebenen durch einen andersartig gestalteten perivaskulären Raum. Bei ausreichender Vergrößerung ist hier nämlich eine Anreicherung bindegewebigen Materials erkennbar. Zum Teil sind parallel angeordnete Fasern erkennbar, die eine deutliche Periodizität aufweisen. In diesen Fällen vermuten wir Kollagen. Daneben aber scheint der perivaskuläre Raum auch häufig von einer nicht ganz homogenen gräulich-weißen Substanz ausgefüllt zu sein, was wir dann für Retikulin halten. Eine weitere Besonderheit dieses perivaskulären Raumes ist, daß er pseudopodienartige Ausläufer zwischen die Zellen des Tumorgebietes entsendet. Der perivaskuläre Raum zeigt einen deutlichen buchtenreichen Verlauf. Wir erkennen bei diesen Gefäßen nur selten eine subendotheliale Bl., ebensowenig ist eine abschließende auszumachen. Erwähnenswert erscheint uns noch, daß die Endothelzellen sich nicht nur lumenwärts vorwölben, sondern sich ebenso weit in den perivaskulären Raum ausbuchten können. In einem solchen Fall (43661) finden wir einen spindelförmig deformierten Kern mit zwei Nukleoli. Hier handelt es sich möglicherweise um eine amitotische Teilung einer Endothelzelle.

B) VENÜLEN

Inmitten des Tumors können wir eine weitere Art kleiner Gefäße erkennen, die auf Grund des Durchmessers nicht den Kapillaren zugeordnet werden. Da aber keine Muskelzellen erkennbar sind, wodurch eine Zuordnung zu arteriellen Gefäßen möglich wäre,

1200 x

Abbildung I
Kapillare im Grenzgebiet des Tumors, spongiös aufgelockertes Gewebe mit noch vorhandenen Myelinscheiden. Weitung des perivaskulären Raumes durch Flüssigkeit, die aus dem Lumen ausgetreten ist.



3000 x

Abbildung II

Kapillare in Tumormitte. Weitung des perivaskulären Raumes durch Kollagenvermehrung. Beachte die Ähnlichkeit der Endothelzellen mit den Fibroblasten.

halten wir diese Gefäße für Venülen.
Das Lumen dieser Gefäße ist sehr weit, etwa 30 bis 40 $\mu$. Die korpuskulären Elemente innerhalb der Lichtung sind Erythrocyten und Blutplättchen. Die Endothelzellen, die das Lumen umgeben,sind verschiedenartig gestaltet, was sowohl Form und Inhalt des Zytoplasmas als auch die optische Dichte betrifft. Teilweise sind die Endothelzellen langgestreckt, zum Teil sind sie weit in das Lumen hinein vorgewölbt, wobei sie zwischen einander unterschiedlich weite Interzellulärspalten einschließen. In den langgestreckten Zellen finden wir an Organellen größere Vakuolen. Daneben rosettenartig angeordnete freie Ribosomen. Die optische Dichte des Zytoplasmas ist dunkel. Die Innenstrukturierung der Endothelzellen, die sich in das Lumen vorwölben,ist sehr unterschiedlich. Die Zellen, bei denen der Kern nicht zur Darstellung kommt, enthalten als Organellen überwiegend intrazelluläre Fasern, zwischen deden sich bläschenförmiges endoplasmatisches Retikulum befindet, oder aber Mitochondrien verstreut sind. Diejenigen Endothelzellen, die in dieser Schnittebene einen Kern enthalten, besitzen einen ausgedehnten Organellengehalt. Der Kern weist eine falten- und buchtenreiche Oberfläche auf. Das Chromatin ist gleichmäßig verteilt, es ist lediglich an der Peripherie kondensiert. An Organellen sind in diesen Zellen Membranprofile des optisch leer erscheinenden endoplasmatischen Retikulums enthalten, die dicht mit Ribosomen besetzt sind. Die Schläuche sind stark geweitet. Die Mitochondrien variieren in ihrer Form sehr. Wenn sie klein sind, sind ihre Cristae gut erhalten, bei den größeren sind sie nur zu erahnen. Daneben finden wir intrazelluläre Fa-

sern und Lysosomen, allerdings nicht sehr zahlreich. Die Endothelzellen sind durch Schlußleisten miteinander verbunden, die aus einer Doppelmembran bestehen, an der das anliegende Zytoplasma verdichtet ist.
Der perivaskuläre Raum enthält massenhaft Zellen, die in mehreren Schichten übereinander liegen. Die Zellen, die wir hier finden, zeigen ganz unterschiedliche Innenstrukturen. Die an die Endothelzellen sich anschließende Zellage ist von den ersteren durch einen nahezu gleichmäßig weiten Interzellulärraum getrennt, der eine mittlere optische Dichte aufweist. Die in diesem Bereich befindlichen Zellen sind bis auf zwei Ausnahmen gleich gestaltet. Die überwiegende Anzahl von Zellen hier besitzt einen nicht sehr ausgeprägten Organellengehalt. Er besteht zum größten Teil aus intrazellulären Fasern, zwischen denen verstreut Mitochondrien angetroffen werden, die teilweise stark geweitet sind. In diesen geweiteten optisch nahezu leer erscheinenden Mitochondrien sind die Cristae nur noch andeutungsweise vorhanden. Die Mitochondrien nehmen manchmal die Form von Keulen an, dann sind in den Stielen die Cristae vollständig. In einigen dieser Zellen ist das endoplasmatische Retikulum seenartig geweitet, ist mit Ribosomen besetzt und enthält einen grauflockigen Inhalt. Zwei Zellen finden wir in dieser Zellage, die den vorher beschriebenen in keiner Weise ähneln. Die Dichte des Zytoplasmas ist weitaus dunkler, der Organellengehalt weitaus ausgeprägter. Wir finden große Vesikeln, die von einer mit Ribosomen besetzten Membran umgeben sind. Der Inhalt erscheint optisch leer. Der Anteil der freien Ribosomen ist ausgeprägt, während die Schläuche

des Ergastoplasmas nicht sehr zahlreich und nicht geweitet sind. In einer Zelle ist der Kern dargestellt, der nahezu das gesamte Plasma an die Peripherie drängt. Der Kern weist eine sehr stark gebuchtete Oberfläche auf. Das Chromatin ist ungleichmäßig verteilt, sodaß die optische Dichte größer ist als in den Zellkernen der Endothelzellen.
In der nächsten Schicht finden wir eine weitere Zellart, die gekennzeichnet ist durch einen großen ovoiden Kern, dessen Oberfläche buchten- und faltenreich ist. Im Zytoplasma finden wir ein stark entwickeltes endoplasmatisches Retikulum, dessen Schläuche stark geweitet sind und dicht mit Ribosomen besetzt sind. Der Inhalt ist grau geflockt. Freie Ribosomen sind in rosettenartiger Anordnung vorhanden. Vakuolen, von einer Membran umgeben, weisen einen optisch leer erscheinenden Inhalt auf. In sämtlichen dieser Zellen kann man einen Golgiapparat nicht erkennen. Ein anderer Zelltyp ist auffallend, der besonders reich an Organellen ist. Dabei überwiegen hier die Mitochondrien in länglicher bis runder Form. Die Cristae sind gut erhalten, der Inhalt ist von mittlerer optischer Dichte. In diesen Zellen ist die Anzahl der Lysosomen beachtlich. Wir finden daneben noch Zellfortsätze, deren Plasma sehr hell ist, deren Organellengehalt sehr gering ist und zum überwiegenden Teil aus interzellulären Fasern besteht. Dazwischen liegen vereinzelt Mitochondrien oder Schläuche von endoplasmatischem Retikulum.
Der Interzellulärraum ist stark geweitet und läßt teilweise Fasern in paralleler Anordnung erkennen, die eine Periodizität aufweisen. Hierbei mag es sich wiederum um Kollagen handeln. An anderer Stelle

finden wir verdichtete dickere Fasern, die eine parallele Anordnung ebensowenig wie eine Periodizität erkennen lassen. Diese Fasern sind wesentlich dikker und von einer größeren optischen Dichte als die vorher beschriebenen. Wahrscheinlich handelt es sich um Elastin.
Eine BM zur Abgrenzung gegenüber dem Tumorgewebe läßt sich nicht erkennen.
Gelegentlich sieht man den perivaskulären Raum, aus Kollagen und Elastin bestehend, sich in das umgebende Tumorgewebe hineingraben. An diesen Stellen finden wir gehäuft Zellanschnitte, deren Zytoplasma dunkel ist, deren Gehalt an Organellen groß ist. Es überwiegen hierin granulierte Membranprofile des Ergastoplasmas, gut erhaltene Mitochondrien und Lysosomen, wie auch Vakuolen. Der Interzellulärraum zwischen diesen Zellen ist größer als im übrigen Tumorgewebe. Da er vom perivaskulären Raum ausgeht, weist er die gleiche optische Dichte wie dieser auf und die gleiche Strukturierung.
Gehäuft finden wir den Tumorverband von breiten bindegewebigen Straßen durchzogen. Es lassen sich wiederum gerichtete Fasern mit einer deutlichen Periodizität erkennen. In diesen breiten Ausläufern finden wir Zellfortsätze, die morphologisch durchaus eine Ähnlichkeit mit den Zellen im umliegenden Gewebe aufweisen. Daneben aber gelangen ebenso Zellen zur Darstellung, die auf Grund des ausgedehnten endoplasmatischen Retikulums den Fibroblasten zuzurechnen sind. Neben den stark geweiteten und dicht mit Ribosomen besetzten Membranprofilen des Ergastoplasmas enthalten diese Zellen rosettenartig angeordnete freie Ribosomen und einige Mitochondrien.

5000 x

Abbildung III
Venüle, im perivaskulären Raum sind Zellfortsätze des
umgebenden Parenchyms zu finden.

C) LAKUNEN

Ausschließlich aus solchem Material, das aus der Tumormitte zur Einbettung gelangt ist, kann ein weiterer Gefäßtyp beschrieben werden. Dieser ist durch seine außergewöhnliche Länge gekennzeichnet. An Korpuskeln finden wir in diesen Gefäßlumina gelegentlich Erythrocyten.
Die Endothelzellen sind langgestreckt und bandförmig miteinander verbunden. Sie zeigen keine Vorwölbung bis weit in das Lumen hinein. Im Unterschied zu den vorher beschriebenen Gefäßen weisen die Endothelzellen in den von uns getroffenen Schnittebenen keine Kerne auf. Sie bieten aber ein breites Spektrum der Innenstrukturierung. Auch hier überwiegen diejenigen Zellen, die ausgesprochen reich an Organellen sind. Häufig nimmt der Golgiapparat einen breiten Raum des Zytoplasmas ein. Wir finden dann wirbelartig angeordnete längliche bis runde Vesikel und Vesikelreihen. Mitochondrien, Membranprofile des endoplasmatischen Retikulums und Lysosomen sind in nicht geringer Anzahl vorhanden. Neben diesen Endothelzellen, die einen sehr ausgeprägten Organellenapparat enthalten, werden solche angetroffen, die in der Hauptsache intrazelluläre Fibrillen aufweisen neben vereinzelten Lysosomen. Die Endothelzellen sind auch hier wiederum durch Schlußleisten voneinander getrennt. Die optische Dichte des angrenzenden Zytoplasmas ist vermehrt. Häufig entsenden die Endothelzellen tentakelartige Fortsätze in das Lumen hinein. Dort finden wir sie dann häufig von der Zelle abgetrennt frei im Gefäßlumen liegen.
Der perivaskuläre Raum ist stark erweitert und ist massiv mit Zellen angefüllt. Die Zellen liegen in mehreren Schichten übereinander, an der Längsseite

der Lakunen meistens zweischichtig, an den Biegungsstellen dagegen können wir bis zu vier Zellagen erkennen. Es handelt sich nicht um einen Zelltyp, sondern um mehrere Typen.

1. Bemerkenswert sind Zellen, die einen kleinen bis auch größeren dichten Kern aufweisen mit reichlich Chromatin. Der Kern weist eine ungerade Oberflächenbeschaffenheit auf und ist von einem weiten perinukleären Raum umgeben. In diesen Zellen finden wir reichlich ausgebildete Schläuche von granulärem Ergastoplama. Die Schläuche sind stark geweitet und weisen einen feinflockig strukturierten Inhalt auf. Auch der Golgiapparat ist sehr stark entwickelt. Mitochondrien sind nur spärlich vorhanden, ihre Cristae sind häufig verkürzt. Lysosomen finden wir ebenfalls nur in geringer Zahl vor. Beachtenswert hieran ist, daß diese eben beschriebene Zellart dem Typ I der Endothelzellen ähnelt. Diese Zellart gleicht in ihrem morphologischen Erscheinungsbild den Fibroblasten.

2. Eine weitere Zellart, die im perivaskulären Raum anzutreffen ist, ist gekennzeichnet durch einen großen, hellen Kern, dessen Chromatin lediglich in der Peripherie kondensiert ist. Die Kernform ist rund bis ovoid. Das Zytoplasma ist optisch heller als das der oben beschriebenen Zellen, der Organellengehalt erscheint weniger ausgeprägt. Wir finden weniger geweitete Schläuche von endoplasmatischem Retikulum mit dichtem Ribosomensatz. Der Inhalt ist optisch dichter als derjenige in den oben beschriebenen Zellen. Die freien Ribosomen liegen rosettenartig angeordnet im Zytoplasma. Die Mitochondrien zeigen eine regelrechte Innenstruktur. Diese Zellen kann man als Pericyten bezeichnen, da sie von einer

eigenen BM umgeben sind.

3. Auffallend ist eine weitere Zellart, die in der Regel einen Kern vermissen läßt. In diesen Zellen finden wir reichlich Lysosomen, die noch eine optisch dichte Substanz enthalten, andere, die schon eine geringere optische Dichte aufweisen, und wiederum andere, die optisch leer erscheinen. Das Zytoplasma ist wegen der Fülle der Lysosomen kaum erkennbar.

4. An einem noch nicht beschriebenen Zelltyp ist besonders bemerkenswert, daß wir ihn sowohl im perivaskulären Raum als auch jenseits der glialen BM antreffen. Es handelt sich um Zellen, die einen großen gelappten, stark chromatinhaltigen Kern aufweisen und die ein optisch sehr dichtes Zytoplasma zeigen, das nur spärlich Organellen enthält. Die Organellen bestehen zum überwiegenden Teil aus freien Ribosomen, regional gehäuft liegenden größeren Mitochondrien, wenig Golgiapparaten und wenig intrazellulär gelegenen Fibrillen.

5. Es gibt im perivaskulären Raum Zellen, die weder eindeutig den Fibroblasten noch den Pericyten zuzuordnen sind, sondern vielmehr eine Zwischenstufe zwischen beiden Zellarten darzustellen scheinen, indem sie einen Kern aufweisen, dessen Chromatin sich zu verdichten scheint, wobei zunächst noch reichlich Organellen enthalten sind.

Der perivaskuläre Raum wird vollständig von einer BM umschlossen. Wir finden die lamina rarae verbreitert, während die äußere lamina densa die normale Breite aufweist. Hieran schmiegen sich lückenlos Zellfortsätze an, die ein helles Zytoplasma besitzen. Der Organellengehalt ist nicht sehr ausgeprägt, agranuläres Ergastoplasma und kolbenförmige Mitochon-

5000 x

Abbildung IV
Wand einer Lakune, auch hier partielle Ähnlichkeit von Endothelzelle und Fibroblast. Weitung des perivaskulären Raumes durch Retikulin.

drien stellen sich in geringer Anzahl dar. Es handelt sich hier demnach um eine lückenlose Astrogliascheide.

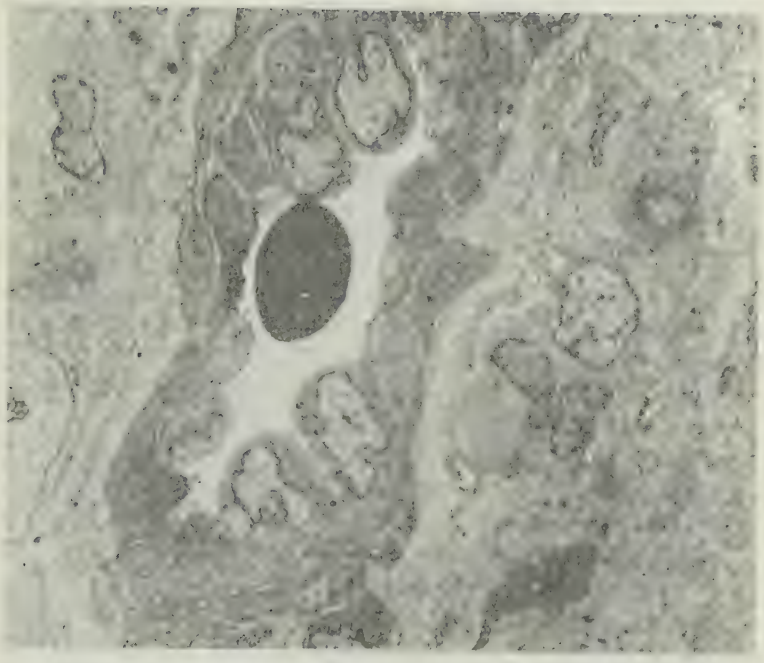
D) GEFÄSSE ARTERIELLEN BAUS

Eine weitere Gefäßart, die wir nur in solchem Material angetroffen haben, das aus der Mitte des Tumors entnommen wurde, sind Gefäße mit arteriellem Wandbau. Es lassen sich Gefäße zeigen, die auf Grund der unterschiedlichen Anzahl von Muskelzellschichten entweder 1. den Arteriolen oder 2. den kleineren Arterien zugeordnet werden können.

1. Arteriolen

Bei den Arteriolen ist der unterschiedlich große Durchmesser der Lumina zunächst hervorzuheben. Die Endothelzellen zeigen, wie bisher in jedem Fall beschrieben werden konnte, beträchtliche Variationen in ihrer Struktur. Auch hier fällt wieder besonders deutlich auf, daß diejenigen Zellen, die sich weit in das Lumen hinein vorwölben, regelmäßig einen Kern besitzen, während die langgestreckten Endothelzellen in der Regel kernlos sind. Eine Besonderheit bei diesen Gefäßen ist allerdings, daß der Kern eine beträchtliche Größe aufweist, und daß Zytoplasma sich lediglich als ein Mantel um ihn herum befindet. Die Kerne sind sehr buchten- und faltenreich, das Chromatin ist in der Peripherie kondensiert. Der Organellengehalt ist mittelgradig, Membranschläuche des endoplasmatischen Retikulums, mit Ribosomen besetzt, sind vorhanden neben Mitochondrien, die optisch leer erscheinen und zum Teil die Cristae vermissen lassen. Teilweise sind auch Pinocytose-Vesikel erkennbar. Bei den langgestreckten, bandförmig verbundenen Endothel-

zellen ist auffällig, daß sie in ihrer Dichte unterschiedlich sein können. Neben den schon häufiger beschriebenen fallen solche auf, deren optische Dichte besonders groß ist, deren Organellen zum größten Teil aus granulierten endoplasmatischen Labyrinthsystemen besteht. Sowohl von den sich vorwölbenden als auch von den übrigen Endothelzellen stülpen sich Zytoplasmafortsätze in das Lumen hinein vor.
An die Endothelzellen schließt sich, durch einen weiten Interzellularspalt getrennt, die Muskelzellschicht an. Dabei ist es durchaus möglich, daß durch Zytoplasma-Ausläufer aus beiden Zellagen Verzahnungen zustandekommen. Die Muskelzellen weisen den für diese Zellen typischen morphologischen Aufbau auf. Intrazelluläre Fibrillen überwiegen und sind verantwortlich für die große optische Dichte der Zellen. Andere Organellen sind eher spärlich vertreten. Randständig finden sich die Pinocytose-Vesikel. Jede Muskelzelle ist von einer eigenen BM umgeben, die aber in der Regel mehrschichtig ist. Bei einigen Gefäßen fällt auf, daß der Interzellulärspalt zwischen den einzelnen Muskelzellen und zwischen Muskelzelle und Endothelzelle der gleiche ist, während er in anderen Gefäßen sehr unterschiedlich ist. Die Grundsubstanz dieser Zwischenzellräume ist von einheitlich heller Dichte, in die BM-Material oder aber Kollagen eingelagert ist. Bemerkenswert erscheint uns noch, daß sich an die Muskelzellschicht ein sehr weiter perivaskulärer Raum anschließen kann, der adventitielle Zellen enthält; Fibroblasten, Fibrocyten, ab und zu sind auch Zellen anzutreffen, die Lysosomen enthalten neben normalgeformtem endoplasmatischen



1800 x

Abbildung V
Arteriole, deutlich alterierte Endothelzellen, die sich zum Teil weit in das Lumen hinein vorwölben. Auf der rechten Seite beachtliche Erweiterung des perivaskulären Raumes mit verschiedenartigen Zelleinschlüssen. Rechts unten ein Fibroblast.

Retikulum. Die Zellen sind abgerundet. Dieser weite perivaskuläre Raum ist im übrigen angefüllt mit Fasern verschiedener Art. Einmal finden wir solche, die auf Grund ihrer Periodizität und ihrer parallelen Anordnung eindeutig dem Kollagen zuzuordnen sind, zum anderen finden sich solche, die eine große Dichte und einen größeren Durchmesser aufweisen. Sie lassen weder eine Periodizität noch ein paralleles Verteilungsmuster erkennen. Sie sind vielleicht als Elastin- oder Retikulinfasern zu bezeichnen. Eine BM zur Abgrenzung gegen das umliegende Gewebe ist vorhanden, allerdings gibt es Unterbrechungen in der Kontinuität.

2. kleinere Arterien

Auch bei den kleineren Arterien sind die Lumina von unterschiedlicher Weite und enthalten massenhaft korpuskuläre Elemente, wie Erythrocyten, Leukocyten und Zellfortsätze, die zu diesem Zeitpunkt noch nicht identifiziert werden können. Diese Zellfortsätze weisen aber unterschiedliche Elektronendichte auf, von optisch hell bis dunkel, sie sind jeweils von einer Membran umgeben und zeigen verschiedene Innenstrukturierung.

Die Endothelzellen sind in diesen Gefäßen ebenfalls unterschiedlich strukturiert, sie sind größtenteils weit in das Lumen hinein vorgewölbt, sodaß sie es nahezu verlegen und zwischen einander sehr tiefe interzelluläre Spalten ausbilden. In diesen Spalt senden sie tentakelartige Zytoplasmafortsätze aus. Daneben gibt es aber wiederum bandförmig gestreckte Zellen.

In den Fällen, in denen die Endothelzellen einen Kern enthalten, ist dieser sehr groß, er weist tiefe Buchten und Falten auf. Innerhalb einer Zelle

können mehrere Kernanschnitte enthalten sein. Das Chromatin ist gleichmäßig über die Zelle verteilt, es ist lediglich an der Peripherie kondensiert. Ein Nukleolus ist anzutreffen. Nahezu bei sämtlichen Endothelzellen ist die Kern-Plasma-Relation zu Gunsten des Kerns verschoben. Das Zytoplasma der Endothelzellen enthält einen unterschiedlich ausgeprägten Organellengehalt. Allerdings muß differenziert werden: denn bei den schmallumigen Gefäßen ist die Anzahl der Organellen in der Regel sehr ausgeprägt, während er bei den weitlumigen eher gering ist. An Organellen fallen besonders Membranprofile von granuliertem endoplasmatischen Retikulum auf, deren Inhalt von mittlerer Elektronendichte ist. Bei zahlreichen Mitochondrien sind die Cristae dann nicht mehr vorhanden, wenn sie stärker geweitet sind, oder in die Länge gezogen. Die Mitochondrien erscheinen optisch leer. Der Filamentgehalt ist beträchtlich, auch der Golgiapparat ist reichlich entwickelt. Gelegentlich enthalten die Endothelzellen auch Lysosomen. Die Endothelzellen sind durch Schlußleisten miteinander verbunden, an denen sich lumenwärts Zytoplasmafortsätze labienartig vorwölben können.
Die an die Endothelzellen sich anschließende Zellage ist von der ersteren durch einen nahezu gleichmäßig weiten interzellulären Spalt getrennt. In einigen Fällen ähneln die Zellen dieser Schicht, was Kern und Zytoplasma-Innenstruktur betreffen, den Endothelzellen. Die Kerne weisen Falten und Buchten auf, können aber auch ovoid in Erscheinung treten. Bei gleichmäßiger Verteilung des Chromatins ist es lediglich an der Peripherie kondensiert. An Organellen sind im Plasma reichlich Schläuche von

granuliertem Ergastoplasma vorhanden, sie scheinen geringgradig geweitet zu sein und einen Inhalt mittlerer Elektronendichte zu enthalten. Da diese Zellen nicht von einer BM kontinuierlich umgeben sind, sind sie nicht den Pericyten zuzuordnen. In anderen Fällen allerdings schließen sich an die Endothelzellen solche Zellen an, die eindeutig als Muskelzellen beschrieben werden können. In jedem Fall aber senden die Zellen kurze, plumpe Ausläufer in den interzellulären Raum aus, sodaß sie mit den Fortsätzen, die von den Endothelzellen ausgesandt werden,verzahnt erscheinen.

Die sich anschließenden Muskelzellagen finden sich bei den Gefäßen mit einem großen, weiten Lumen einigermaßen in Reihen angeordnet, während sie bei den übrigen Gefäßen eine regelrechte Formierung vermissen lassen. Das Zytoplasma der Muskelzellen besitzt eine große optische Dichte. Abgesehen von den reichlich intrazellulären Filamenten, ist der übrige Organellengehalt als gering zu bezeichnen, in Fortsatzanschnitten können andere Organellen ganz fehlen. Die Organellen weisen ein immer wiederkehrendes Verteilungsmuster auf. Sie sind im Zentrum angeordnet, während die Zellperipherie frei bleibt. An der Zytoplasmagrenze finden sich die typischen vesikulären Ausstülpungen und die Zytoplasmaverdichtungen. In den Muskelzellen sind vereinzelt auch Kernanschnitte vorhanden, deren Oberfläche nicht glatt ist. Bemerkenswert ist noch, daß hier teilweise Muskelzellen anzutreffen sind, die an Riesenzellen denken lassen, da der Kern sehr groß ist und das Zytoplasma einen entsprechend größeren Raum einnimmt.

An die Muskelzellagen schließt sich ein weiter pe-

rivaskulärer Raum an. In diesem Raum finden sich überwiegend Fasern mit einer Periodizität und in paralleler Anordnung liegend. Sie sind in eine optisch sehr helle Grundsubstanz eingelagert. Adventitielle Zellen stellen sich dar und Zellanschnitte, die auf Grund des reichen Faseranteils optisch mittelgradig erscheinen. Wir finden langgestreckte, spindelige Zellausläufer mit zum Teil noch stark geweiteten Membranschläuchen granulierten Ergastoplasmas neben solchen, in denen die Schläuche ihre ursprüngliche Konfiguration aufweisen. Daneben finden sich abgerundete Zellen, die teilweise einen großen Kern aufweisen, dessen Chromatin ungleichmäßig verteilt ist, wodurch er dunkel erscheint. Der Organellengehalt ist mäßig. Diese Zellen erinnern an Fibrocyten. Allerdings sind vereinzelt Fibrocyten auch zwischen den Muskelzellen verstreut zu finden.

E) GEFÄSSGLOMERULA

In jedem Fall, in dem Tumorgewebe aus der Grenzzone zur Einbettung entnommen wurde, stellen sich Gefäßglomerula dar. In einem solchen Glomerulum imponieren eine unterschiedliche Anzahl von Gefäßanschnitten, deren perivaskuläre Räume von einer gemeinsamen BM umgeben sind. In der Regel wird in diesen Glomerula ein Gefäß angetroffen, das durch ein weites Lumen gekennzeichnet ist, während im übrigen die Lumina nur spaltförmig sind. Die Anzahl der Gefäße innerhalb eines Komplexes kann beträchtlich variieren. Wir finden drei bis sieben Gefäße zusammengefaßt.
In der Regel ist die Innenstruktur der Endothelzellen sehr unterschiedlich, wie schon in den Fällen vorher beschrieben werden konnte. Auch hier ist

1800 x

Abbildung VI
Kleinere Arterie. Ausgeprägte Endothelproliferation, Kern-Plasma-Relation zugunsten des Kerns verschoben. Der adventitielle Raum ist beachtlich erweitert, er enthält Fibroblasten- und Fibrocyteneinschlüsse. Massenhaft Kollagen ist vorhanden.

5000 x

Abbildung VII
Ausschnitt aus Abb. VI

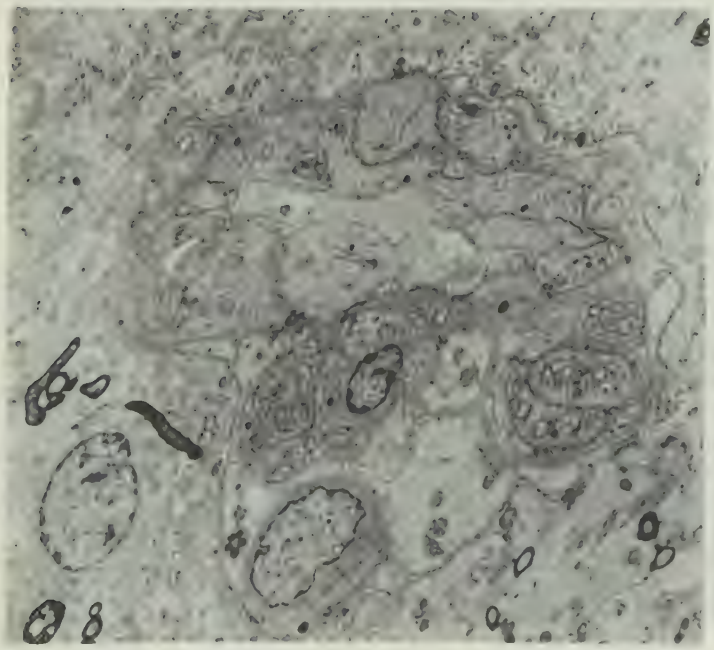
wieder zu beobachten, daß diejenigen Endothelzellen, die langgestreckt in Erscheinung treten, regelmäßig keinen Kern in der Schnittebene erkennen lassen. Zudem ist ihr Organellengehalt in den meisten Fällen sehr gering, bzw. besteht zum überwiegenden Teil aus intrazellulären Fasern, zwischen denen manchmal mehr, manchmal weniger Mitochondrien und Ergastoplasma anzutreffen sind. In dem einen Fall ist der Reichtum an Pinocytose-Vesikeln besonders bemerkenswert. Diese Vesikel liegen überwiegend an der Zelloberfläche, die dem Lumen zugewandt ist. Diese Art Endothelzellen umgibt immer ein größeres Lumen, daneben können aber auch Zellen vorhanden sein, die sehr reich an Mitochondrien sind. Diese Mitochondrien erscheinen zum größten Teil optisch leer, ihre Cristae sind dann nur noch andeutungsweise vorhanden. Daneben enthalten diese Zellen Membranprofile des endoplasmatischen Retikulums. Die Anzahl von Vesikeln innerhalb des Zytoplasmas kann beträchtlich sein, wobei sie nicht eindeutig entweder als dem Golgiapparat zugehörig zugeordnet oder aber als Pinocytosevesikel klassifiziert werden können. Freie Ribosomen in rosettenartiger Anordnung sind ebenfalls vorhanden. Die Endothelzellen, die ein spaltförmiges Lumen einschließen, besitzen häufig in dieser Schnittebene einen Kern, der nahezu in jedem Fall von beträchtlicher Größe ist. Seine Oberfläche ist buchten- und faltenreich. Das Chromatin ist gleichmäßig verteilt, an der Peripherie ist es kondensiert. Der Organellengehalt dieser Zellen ist sehr ausgeprägt, in seiner Zusammensetzung durchaus unterschiedlich. In einigen Endothelzellen überwiegen die Mitochondrien, deren Cristae teilweise gänzlich

erhalten sind, der Anteil des Ergastoplasmas ist dann geringer. Die Membranschläuche sind mit Ribosomen besetzt und enthalten einen gräulichen Inhalt. Sie weisen die normale Weite auf. Die freien Ribosomen sind rosettenartig angeordnet. Ein Golgiapparat kann in Kernnähe gefunden werden. Daneben sind wiederum in einigen Fällen eine beachtliche Anzahl von Vesikeln anzutreffen. bei einigen Endothelzellen aber überwiegt das endoplasmatische Retikulum bei weitem die übrigen Organellen. In diesen Fällen sind die Membranschläuche stark geweitet. Sie sind dicht mit Ribosomen besetzt und enthalten eine gräulich-weiße Grundsubstanz. Im übrigen sind intrazytoplasmatische Fasern neben einigen wenigen Mitochondrien enthalten. Bei einer dritten Art von Endothelzellen ist der Anteil der intrazellulären Fasern besonders groß. Mitochondrien und Ergastoplasma finden wir spärlich dazwischen gestreut. Die Endothelzellen sind soweit in das Lumen vorgewölbt, daß sie dieses bis auf einen Spalt einengen. Sie schließen zwischen einander tiefe Interzellularspalten ein, in denen sie sich durch Aussenden schmaler Plasmafortsätze verzahnen. Die Schlußleisten, die die Endothelzellen verbinden, sind verdichtet, das angrenzende Zytoplasma weist eine erhöhte optische Dichte auf. Der für mehrere Kapillaren gemeinsame perivaskuläre Raum ist unterschiedlich gestaltet. In dem Fall, in dem das umgebende Gewebe spongiös aufgelockert ist, enthält der perivaskuläre Raum eine Substanz, die der des Lumens als auch der im geweiteten Extrazellulärraum der Umgebung zu gleichen scheint. Diese Substanz hatten wir als ein Transsudat gedeutet. Da hinein finden wir Zellanschnitte verschiedener

Innenstruktur gelagert. In den Fällen, in denen sie von einer eigenen BM umgeben sind, sind sie als Pericyten zu bezeichnen. Wohingegen es Zellanschnitte gibt, die intrazellulär lediglich Fasern aufweisen und von einer Membran umgeben sind. Sie sind zu diesem Zeitpunkt noch nicht zu klassifizieren. In dem Fall, in dem das umgebende Tumorgebiet einen zusammenhängenden Zellverband aufweist, ist der perivaskuläre Raum weniger ausgedehnt und enthält wesentlich mehr größere Zellanschnitte. Es überwiegen hier zahlenmäßig diejenigen, deren Organellengehalt besonders ausgeprägt ist. Sie besitzen einen äußerst stark entwickelten Golgiapparat, bestehend aus Tubuli und Vesikeln. Das zahlreich vorhandene Ergastoplasma hat geweitete Schläuche, die dicht mit Ribosomen besetzt sind. Der Inhalt weist eine mittelgradige optische Dichte auf. Die Mitochondrien variieren beträchtlich. Von kleinen kugelförmigen bis zu länglicheren größeren sind sämtliche Zwischengrößen vorhanden. Die Cristae sind unterschiedlich gut erhalten. Bei der Schnittführung sind einige Zellen getroffen worden, die einen großen Zellkern aufweisen. Die Zellkerne können bis zu drei Nukleoli enthalten. Die übrigen Zellanschnitte in diesem Raum weisen eine sehr helle optische Dichte auf. Ihr Organellenanteil ist nicht sehr groß. Neben einigen Membranprofilen des endoplasmatischen Retikulums finden sich freie Ribosomen und vereinzelt Mitochondrien.
Der perivaskuläre Raum ist angefüllt mit einer Substanz, deren optische Dichte nicht einheitlich ist. Jedes einzelne Gefäß ist von einer BM umgeben, die häufig mehrschichtig ist. Die BM, an die sich in

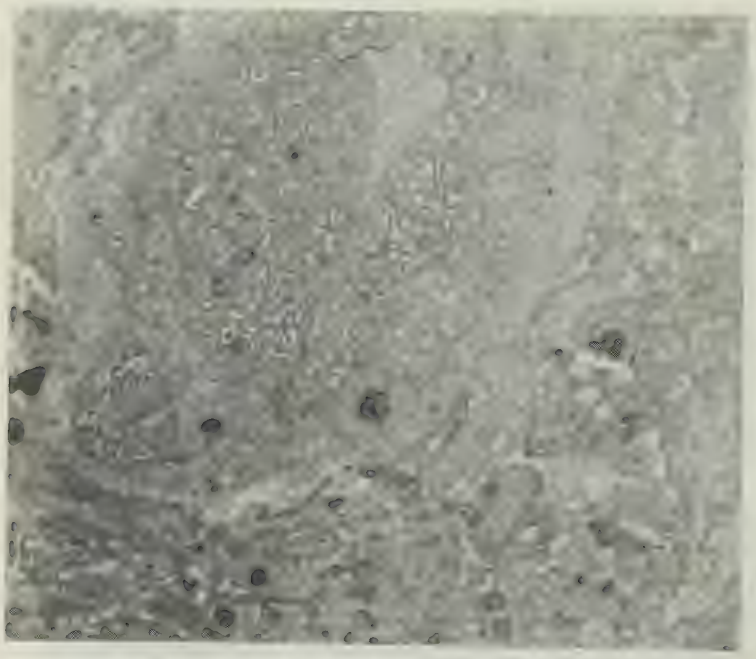
jedem Fall Gliazellen anschließen, ist ohne Kontinuitätsunterbrechung vorhanden und setzt sich kontinuierlich in die Interzellularspalten des Tumorparenchyms fort.
Nicht nur in den Grenzzonen des Tumors, wie wir bisher vermutet hatten, finden wir Gefäße nach Art eines Glomerulums zusammengeschlossen, sondern ebenfalls innerhalb des kompakten Tumorzellverbandes. Allerdings gelingt es hier nur schwer, den Zusammenhang zu erkennen, da die Ausdehnung dieser Komplexe beträchtlich ist. Wie wir schon bei den Kapillaren einen Unterschied entdecken konnten, betreffs des perivaskulären Raumes, der besteht zwischen Kapillaren im Grenzgebiet und Kapillaren in Tumormitte, so stellen sich hier ganz ähnliche Verhältnisse dar. Die Anzahl der Lumina innerhalb eines solchen Komplexes variiert von zwei bis vier Gefäßen. Auffälligerweise finden wir innerhalb der Glomerula nicht nur Kapillaren zusammengefaßt, sondern wir finden eine Kombination mit größeren Gefäßen, die von einer Muskelzellage umgeben sind. Im übrigen scheint uns bemerkenswert, daß in sämtlichen Gefäßen jede einzelne Endothelzelle beträchtlich von der Norm abweicht. Innerhalb eines Glomerulums aber weisen alle die gleiche Innenstruktur auf. Der Organellengehalt ist außerordentlich groß und besteht aus Mitochondrien, die noch ihre Cristae erkennen lassen. Außerdem sind mäßig bis stark geweitete Membranprofile des endoplasmatischen Retikulums enthalten. Die Membranschläuche sind dicht mit Ribosomen besetzt, der Inhalt ist gräulich-flockig. In nahezu sämtlichen Zellen sind Vesikeln, dem Golgiapparat zugehörig, erkennbar. Die Endothelzellen weisen eine höhere optische Dichte auf als in den bisher be-

schriebenen Fällen.
Die im perivaskulären Raum anzutreffenden Zellen weisen eine verschiedenartige Innenstrukturierung auf. Bedeutsam ist, daß viele von ihnen den Endothelzellen sehr ähneln. Einige weisen den typischen Aspekt von Fibroblasten auf. Der perivaskuläre Raum ist stark geweitet und verbindet die einzelnen Gefäße in Form von breiten bindegewebigen Brücken. Zudem ist die Anzahl von Fasern auffällig, die in eine helle, homogene Grundsubstanz eingelassen sind. Zum Teil besitzen die Fasern eine Periodizität, zum Teil auch nicht. Eine parallele Anordnung ist auch nicht in jedem Fall vorhanden. Wir finden sie längs als auch quer getroffen. Wie wir schon bei den größeren Gefäßen gesehen haben, lassen diese in der Regel eine subendotheliale BM vermissen, was für diesen Fall wieder zutreffend ist. Um die Kapillaren dagegen ist sie vorhanden. Eine BM zur Abgrenzung gegen das Tumorparenchym ist immer vorhanden, jedoch sind Kontinuitätsunterbrechungen zu verzeichnen. Häufig hat es den Anschein, als ob nicht in jedem Fall Gliazellen sich an die BM anschmiegen, sondern ebenfalls Fettkörnchenzellen. Es muß noch bemerkt werden, daß der Zellverband des Tumors an diesen Stellen aufgelockert ist.



1800 x

Abbildung VIII
Gefäßglomerulum im Grenzgebiet des Tumors. Ein größeres Gefäß mit zu einer Seite stark erweitertem perivaskulären Raum, in dem Gefäßkomplexe, von einer z.T. mehrschichtigen BM umgeben, vorhanden sind. Der gesamte Komplex ist von einer ununterbrochenen BM umgeben.



3000 x

Abbildung IX
Ausschnitt aus einem Gefäßglomerulum inmitten des Tumors. Die gliale BM weist fokale Unterbrechungen auf. Weitung des perivaskulären Raumes durch Vermehrung von Kollagen.

## V) D I S K U S S I O N

Anhand unserer Befunde haben wir den Versuch unternommen, einzelne Gefäßtypen darzustellen. Es muß aber an dieser Stelle erwähnt werden, daß sich eine eindeutige Kategorisierung sehr schwer gestalten muß, da es häufig nicht gelingt,- nicht einmal in der Übersichtsvergrößerung - ein ganzes Gefäß in das Gesichtsfeld des Elektronenmikroskops zu bekommen. In einigen Fällen fand sich erst beim Aneinanderlegen der Bilder die Zugehörigkeit von Gefäßen zu einem Konglomerat z.B. oder aber die Zugehörigkeit von breiten Bindegewebssträngen zu einem Gefäß.

Es konnten folgende Gefäßtypen ermittelt werden:

A) Kapillaren,
B) Venülen,
C) Lakunen,
D) größere Gefäße arteriellen Baus,
E) Gefäßkonglomerate.

Es sei hier gleich angefügt, daß mit dieser Darstellung sicherlich nicht das gesamte Spektrum der Gefäße, die in einem Glioblastom auftreten, erfaßt werden kann.

### 1. ENDOTHELZELLEN

Entgegen Darstellungen anderer Autoren konnten wir kein Tumorareal finden, in dem sich Gefäße darstellen, die ohne jede pathologische Veränderung sind. Auch konnten wir Befunde anderer Autoren, daß nämlich entweder die Endothelzellen oder die Adventitia des Gefäßes alteriert sind und lediglich in einigen Fällen eine Kombination beider Veränderungen vorliegen soll, nicht bestätigen. In der Regel sind

die Gefäße in toto pathologisch verändert.
Sowohl Deery[1] (1932) und Torack (1961), als auch Nyström (1960) und Long (1970) beschreiben die Endothelproliferation, wobei sie betonen, daß nicht jedes Gefäß hiervon betroffen ist. Anhand unserer Befunde aber müssen wir glauben, daß ein hervorstechendes Merkmal der Tumorgefäße ist, daß in jedem Fall das Endothel eine pathologische Variante darstellt. Die Proliferation der Endothelzellen besteht nicht nur in einer Hypertrophie, die mit Vermehrung intracytoplasmatischer Organellen verbunden ist, sondern ebenso in einer numerischen Vermehrung der Zellen. Deery[1], Russel (1971) und Nyström konnten in ihren Materialien Mitosen und Amitosen zeigen. Während es uns gelang, in den in der Semidünnschnitt-Technik angefertigten und mit Giemsa gefärbten Präparaten Mitosefiguren der Endothelzellen zu finden, konnten wir sie jedoch im Elektronenmikroskop nicht nachweisen. Mit Hilfe des Elektronenmikroskops sind aber amitotische Teilungen der Endothelzellen zu belegen.
Bei allen untersuchten Gefäßen zeigte sich, daß die Interzellularkontakte vorhanden sind. Das angrenzende Zytoplasma läßt eine Dichtevermehrung erkennen. Wie Long (1970) berichtet, soll es zur Aufhebung der typischen Struktur dieser Cell-Junctions kommen, wobei tunnelartige Formationen entstehen sollen. Fenestrationen oder Lückenbildungen zwischen den proliferierten Endothelzellen, wie sie Nyström (1960), Torack (1961) und Long (1970) beschreiben, sind von uns in keinem Fall beobachtet worden. Die von obengenannten Autoren vermehrt gefundenen Pinocytose-Vesikel ließen sich ebenfalls nachweisen. Dabei ist ihr vornehmliches Auftreten an der dem Lumen zuge-

wandten Zelloberfläche zu betonen. Auf Grund der unterschiedlichen Innenstruktur der Endothelzellen bzw. ihrer unterschiedlichen Organellenzusammensetzung ist auf Funktionsunterschiede der Zellen zu schließen. Bauer und Vester jedenfalls berichten in ihrer Arbeit "Elektronenmikroskopisches Bild der Hirnkapillaren in menschlichen Feten" (1970) davon. Inwieweit diese Befunde nur für Gefäßneubildungen zutreffen mögen oder aber generell auch für Gefäßalterationen, kann mit Sicherheit morphologisch nicht geklärt werden.

## 2. BASALMEMBRANEN, PERIVASKULÄRER RAUM, BLUT-HIRN-SCHRANKE

Die in einem Großteil der Kapillaren zu beobachtende subendotheliale BM, die durchaus mehrschichtig sein kann, ist in den größeren Gefäßen nie anzutreffen. Die das Gefäß gegenüber dem umliegenden Parenchym abgrenzende BM weist Unterbrechungen in der Kontinuität auf. Auf die Veränderungen des Aufbaus der BM als auch auf fokale Unterbrechungen weisen Russel (1971) und Raimondi[1] (1962) hin. Sowohl Russel als auch Nyström (1960) betonen in ihren Arbeiten eine vielfältige Veränderung des perivaskulären Raumes.
Aus unseren Befunden scheint besonders bedeutsam zu sein, daß in den Übergangsgebieten des Tumors eine enorme Weitung des perivaskulären Raumes zu finden ist, was hier einmal bedingt ist durch Flüssigkeit, die aus dem Gefäß austritt, andererseits kann die Verbreiterung bedingt sein durch eine optisch nahezu homogene Substanz, die eine mittelgradige Dichte aufweist, die aber fibrilläre Strukturen keineswegs erkennen läßt. Unter Berücksichtigung der Arbeit

"Die Ultrastruktur des Retikulins" (1972) von F. Matakas, J. Cervós-Navarro und W. Risch läßt sich diese Substanz am ehesten als Retikulin deuten. Innerhalb des Tumors ist die Verbreiterung des perivaskulären Raumes durch Vermehrung von Kollagen und Retikulin bedingt. Wobei betont werden muß, daß beide bindegewebigen Strukturen eine unterschiedliche Beteiligung aufweisen. Hervorgehoben werden soll in diesem Zusammenhang, daß bei arteriellen Gefäßen sich an die Lagen der Muskelzellen ein breiter Raum anschließt, der außer Kollagen noch die spindelförmigen Zellausläufer von Fibroblasten enthält, oder aber Fibrocyten, die kenntlich sind an ihrer zumeist abgerundeten Form und der Organellenverschiebung. Ein weiteres Phänomen, das in einigen Fällen zu beobachten ist, ist die nahezu morphologische Identität von Endothelzellen und Zellen im perivaskulären Raum, die vermutlich für die Produktion von Kollagen verantwortlich sind. Diese Zellen sind Fibroblasten. Nach Gieseking (1966) können sich Endothelzellen als wenig differenzierte Zellen zu Fibroblasten ausdifferenzieren. Maximow (1927) betont die Fähigkeit der Endothelzellen zur Zellbildung. Sie sind ausgestattet mit reichhaltiger Entwicklungspotenz, sie sind undifferenzierte Elemente. Ob damit die Befunde ausreichend gestützt werden, mag dahingestellt bleiben. Deery[1] berichtet dagegen, daß das zwischen den Endothelzellen vermehrt auftretende Retikulin von den Gefäßintimazellen selbst produziert wird. Er führt unter anderem den Beweis, mit dem von Rinehart erhobenen Befund, daß embryonale Gefäßendothelien Retikulin bilden und daß diese Fähigkeit, Fasern zu produzieren, im reifen Organismus persistiere.
Bei der Betrachtung der Gefäßveränderungen kommen wir nicht umhin, die Frage nach der Funktion der Blut-Hirn-

Schranke oder nach dem Funktionsverlust zu stellen. Gegenüber normalen Hirnkapillaren, die sowohl von Hager[2] (1961) als auch von Wolff (1963) als das Substrat der Blut-Hirn-Schranke angenommen werden, lassen sich folgende morphologische Veränderungen darstellen, die möglicherweise die Schrankenfunktion beeinflussen können:

a) die Proliferation der Endothelzelle insgesamt,
b) das vermehrte Auftreten von Pinocytose-Vesikel,
c) fokale Unterbrechungen in der glialen BM,
d) Unterbrechungen der Gliascheide, auf die schon Torack (1961) hinwies,
e) die Weiterstellung des perivaskulären Raumes.

Schon Long (1970) wies nachdrücklich darauf hin, daß es nicht möglich ist, den Barrierenmechanismus mit Hilfe eines einzigen morphologischen Substrates erklären zu wollen.

### 3. GEFÄSSWUCHERUNGEN: BLASTOMATÖSER ODER REAKTIVER VORGANG

Sowohl Torack (1961) als auch Deery[1] (1932), ebenso wie Feigin[1] (1958) stellten wiederholt die Frage, ob die Gefäßwucherung als eine physikalische Antwort auf eine Läsion oder aber als autonomes Wachstum aufzufassen ist. Während die zuerst genannten sie als einen reaktiven Vorgang deuten, sprechen Feigin[1] und ebenso Russel und Rubinstein (1971) davon, daß diese Gefäßveränderungen potentiell neoplastisch sind. Ausdruck der blastomatösen Transformation der Bindegewebszellen ist die in bestimmten Tumorarealen abundante Vermehrung von Kollagen, homogener Substanz und Filamentbündel (Scherer, Virchows Archiv 294).
Wir sind dagegen der Überzeugung, daß autonomes Wachstum hier nicht vorliegt, allerdings ist eine endgül-

tige Beweisführung morphologisch nicht zu erbringen. Es gibt aber Hinweise, die gegen ein primär blastomatöses Wachstum sprechen:

a) die maximalen Veränderungen an den Gefäßen finden sich in Nekrosennähe,
b) es lassen sich Gefäßveränderungen in noch normalem Hirnparenchym zeigen, in Gebieten, in die der Tumor noch nicht eingebrochen ist,
c) lichtmikroskopisch werden in der Umgebung von Abszessen ähnliche Gefäßwandveränderungen gefunden wie im Glioblastom.

4. GEFÄSSKONGLOMERATE

Die schon von Scherer beschriebenen, im Lichtmikroskop betrachteten Gefäßkonglomerate sind eine häufige Erscheinung. Dabei sind sie nicht ausschließlich, wie anfangs vermutet, in der Grenzzone des Tumors anzutreffen sondern ebenfalls in der Mitte des Glioblastoms. Dabei scheint das Bauprinzip hier abgeändert zu sein. In der Regel liegen in solch einem Komplex mehrere Gefäße dicht beieinander, wobei kleinere Gefäße vorhanden sind, deren Lumina nahezu verschlossen sind. Jeder dieser Endothelzellenkomplexe ist gegen den perivaskulären Raum durch eine BM abgegrenzt. Das gesamte Kollektiv ist von einer BM umschlossen. Im Zentrum dagegen finden sich arterielle und venöse Gefäße zusammengeschlossen, wobei der perivaskuläre Raum dicht angefüllt ist mit Kollagenfibrillen. Nach Deery[1] (1932) und Scherer sind diese Gefäßknäuelbildungen eine primitive Form komplexer Gefäßsprossung, die als reaktiv-blastomatöser Grenzfall anzusehen sind. Diese Auffassung können wir unterstützen, da die kleineren und kleinsten Gefäße mit nicht durchströmtem Lumen darauf hinweisen, daß sie aus dem größeren hervorgesproßt sind.

Die vorgenannten Autoren beschreiben immer wieder endovasale Gefäßbildungen, dabei wird vor allen Dingen an die Organisation von Fibrinthromben gedacht. In unserem Material lassen sich solche Organisationen nicht darstellen.

## VI) Z U S A M M E N F A S S U N G

1. Bei der ultrastrukturellen Betrachtung der Gefäße im Glioblastom konnten verschiedene Gefäßtypen ermittelt werden, die keinesfalls das gesamte Spektrum repräsentieren: Kapillaren, Venülen, Lakunen, Gefäße arteriellen Baus und Gefäßkonglomerate.

2. Die Endothelproliferation, bestehend aus Hypertrophie und Hyperplasie wurde in jedem Gefäß beobachtet.

3. Morphologische Veränderungen, die möglicherweise eine veränderte Funktion der Blut-Hirn-Schranke herbeiführen, sind folgende: die Proliferation der Endothelzelle insgesamt, das vermehrte Auftreten von Pinocytose-Vesikel, fokale Unterbrechungen der glialen BM, Unterbrechungen der Gliascheide und die Weiterstellung des perivaskulären Raumes.

4. Der Nachweis, daß die Gefäßwandwucherungen blastomatös sind, konnte nicht erbracht werden, vielmehr ließ sich an Hand von einigen Kriterien zeigen, daß diese Veränderungen reaktiv sind.

5. Die Gefäßkonglomerate stellen eine primitive Form von komplexer Gefäßsprossung dar.

# L I T E R A T U R


ARIETI, S. — The vascularisation of cerebral neoplasms studied with the fuchsin staining method of eosin. Aus: J. of Neurol. 1 (1942) 375-393.

BAUER, K. und VESTER, G. — Das elektronenmikroskopische Bild der Hirnkapillaren menschlicher Feten. Aus: Fortschritte d. Neurologie und Psychiatrie 38 (1970/6)

BERTHA, H. — Zur Gefäßmorphologie bei Hirntumoren. Aus: Acta Neurochirurgica Suppl.3 (1954) Wien.

BLINZINGER, K. und HAGER, H. — Elektronenmikroskopische Untersuchungen über die Feinstruktur ruhender und progressiver Mikrogliazellen im Säugetierhirn. Aus: Beitrag zur path. Anat. 127.

BONDAREFF, W. — Submicroscopic distribution of ruthenium red in human glioblastoma multiforme. Aus: J. Neurosurg. 32 (1970)

CLARA, M. — Entwicklungsgeschichte des Menschen. Thieme Verl. Leipzig 1955.

CERVOS-NAVARRO, J. und MENOZZI, V. Das Verhalten des Mesenchyms bei Hirntumoren. Aus: Psychiatria u. Neurologica Japonica 61 (1959) 371-392.

CERVOS-NAVARRO, J. Elektronenmikroskopischer Befund an den Kap. der Hirnrinde. Aus: Arch. f. Psych. u. Zeitschr. f. die ges. Neurologie 204 (1963) 484-504

CERVOS-NAVARRO, J. Elektronenmikroskopie der Hämangioblastome des ZNS u.a. angioblastischer Meningiome. Aus: Acta Neuropath. 19 (1971) 184-207.

DEERY[1], E.M. Some features of glioblastoma multiforme. Aus: Bull. of the Neur. Inst. of New York 2 (1932)

DEERY[2], E.M. A further study of glioblastoma multiforme. Aus: Bull. of the Neur. Inst. of New York 3 (1933)

FEIGIN[1], I. et al. The endothelial hyperplasia of the cerebral blood vessels with brain tumors and its sarcomatous transformation. Aus: Cancer 11 (1958)

FEIGIN[2], I. and GROSS, S.W. Sarcoma arising in glioblastoma of the brain. Aus: Amer. J. Path. 31 (1955) 633-653.

FEIGIN[3], I. Mesenchymal tissues of the nervous system. Aus: J. of Neuropath. and exp. Neurolog. 28 (1969) 6-24.

GIESEKING, R. Mesenchymale Gewebe und ihre Reaktionsformen im elektronenoptischen Bild. Gustav-Fischer Verlag 1966 Morphologische Pathologie 6

GOUGH, J. The structure of the blood vessels in cerebral tumors. Aus: J. of Pathol. and Bacteriol. 51 (1940)

GREENE, H. and HARVEY, E. The development of sarcomas from transplants of the hyperplastic stromal endothelium of glioblastoma multiforme. Aus: Amer. J. Path. 53 (1968)

HAGER[1], H. Pathologie der Makro- und Mikroglia im elektronenmikroskopischen Bild. Aus: Acta Neuropath. Suppl. 4 (1968) 86-97.

HAGER[2], H. Elektronenmikroskopische Untersuchungen über die Feinstruktur der Blutgefäße und perivaskulären Räume im Säugetiergehirn. Aus: Acta Neuropath. 1 (1961) 9-36.

HAMMERSEN Zur Orthologie des Wandbaues und der Histopathologie terminaler Gefäße.

HARDMAN, J. The angioarchitecture of the gliomata. Aus: Brain 63 (1940) London.

HARN, C.V. and INGRAHAM, F.D. Blood vessel hyperplasia masking glioblastoma multiforme. Aus: J. Neuropath. and exp. Neurol. 4 (1945) 364-369.

HERMAN, M.M. et al. The ultrastructure of a human glioblastoma multiforme-derived tumor heterologously transplanted to Guinea Pig eye and brain. Aus: Acta Neuropath. 8 (1967) 321-330.

KLATZO, I. A study of glioblastoma multiforme by the Golgi method. Aus: Amer. J. of Path. 28 (1952) 357-367.

KUFS, H. Über zwei Fälle von Kombination eines Glioblastoma multiforme mit einem primären angioplastischen Sarkom des Gehirns als Beitrag

(KUFS) zum Geschwulstproblem.
Aus: Arch. f. Psychiat. 186 (1951) 123-133

KUNG, P., LEE, J. and BAKAY, L. Vascular invasion by glioma cells in man.
Aus: J. Neurosurg. 31 (Sept. 1969)

LAMPERT, P. and CARPENTER, S. Electron microscopic studies on the vascular permiability and the mechanism of demyelinisation in experimental allergic-encephalomyelitis.
Aus: J. of Neuropath. and exp. Neurol. 24 (1965) 11-24.

LONG, D.M. Capillary ultrastructure and the blood-brain barrier in human malignant brain tumors.
Aus: J. Neurosurg. 32 (Febr. 1970)

LUSE, S. Electron microscopic studies of brain tumors.
Aus: Neurology 10 (1958) 881-905

MATAKAS, F. CERVOS-NAVARRO, J. u. RISCH, W. Die Ultrastruktur des Retikulin. (1972)

MAXIMOW, A. Bindegewebe und blutbildende Gewebe.
Aus: Handbuch der mikroskopischen Anatomie des Menschen. Berlin (Springer) 1927

NYSTRÖM, St. Pathological changes in blood vessels of human glioblastoma multiforme.
Aus: Acta Path. et Microbiol. Scand. Suppl. 137, Vol. 49 (1960)

PETRY, G. und KÜHNEL, W. Beitrag zur Kenntnis des Baues von BM.
Aus: Zeitschr. f. Zellforschung 64 (1964) 533-540.

PIRCE, G.B. Epithelial basement membran: Origin development and role in disease. Chemistry and molecular biology of the intercellular matrix.
Ed. E. A. Balasz, p. 471-506.
Academic Press London- New York 1970

RAIMONDI[1], A.J. et al. Human brain tumors: an electron microscopic study.
Division of Neurolog. Surgery
Aus: Acta Neuropath. 1962

RAIMONDI[2], A.J. Ultrastructure and biology of human brain tumors.
Urg. Neurolog. Surgery 1966
Basel, NY: S. Karger.

RAIMONDI[3], A.J. Localization of radio-iodinated serum-albumin in human glioma.

REALE und RUSKA — Die Feinstruktur der Gefäßwände. Int. Symp. Morphologie Histochem. Gefäßwand, Fribourg 1965. Teil I/ angiologica 2 (1965) 314-366.

RUSSEL, D. und RUBINSTEIN, L.A. — Pathology of tumors of the nervous system. E. Arnold Ltd. London 3 (1971)

SCHERER, H-J. — Gliomstudium. Aus: Virchows Archiv 294

SHUAGSHOTI, S. et al. — Neoplasms of mixed mesenchymal and neuroepithel origin. Aus: J. Neuropath, exp. Neurol. 1971

STEINWALL, O. und KLATZO, I. — Selective vulnerability of the blood-brain-barrier in chemically induced lesions. Aus: J. Neuropath. exp Neurol. 1966/ 25.

TÖNNIS, W. — Die Bedeutung der Serienangiographie für die Artdiagnose der Großhirngeschwülste. Aus: Acta Neurochirurgica Suppl. 3 (1954)

TORACK, M.D. — Ultrastructure of capillary reaction to brain tumors. Aus: Archives of Neurology 5 (1961)

VOLLRATH, L. Über Bau und Funktion von Basalmembranen. Aus: Dtsch. Med. Wschr. 93 (1968) 360-365.

WOLFF, J. Beiträge zur Ultrastruktur der Kapillaren in der normalen Großhirnrinde. Aus: Zeitschr. f. Zellforschung (1963)

WOOLAM, D. and MILLEN, J. Perivascular spaces of mammalian central nervous system. Aus: Biol. Rev. 29 (1954) 251-283.

ZÜLCH, K.J. und WECHSLER, W. Pathology and classification of gliomas. Aus: Progress in neurologic Surgery 25, Karger Basel (1968)

ZÜLCH, K.J. Die Hirngeschwulst in biolog. und morpholog. Darstellung. Johann Ambrosius Barth Verl. Leipzig 1958.

Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie und Histologie XIII/2 XIII/3

Für ihre Unterstützung und Ratschläge habe ich Frau Gisela Stoltenburg zu danken, für ihre Hilfsbereitschaft ebenso Frau Carmen-Marie Lažaro.
Besonderer Dank gilt Herrn Professor Dr.med. Jorge Cervós-Navarro für die Überlassung des Themas sowie für seine Hilfe und Anleitungen, die das Zustandekommen der Arbeit ermöglichten.

# L E B E N S L A U F

Am 14. Juli 1945 wurde ich, Annette Seltmann, in Chemnitz geboren. Meine Eltern sind der praktische Arzt Dr.Lothar Seltmann und Gabriele Seltmann, geb. Ziesing.

Nach Abschluß der Volksschule im Jahre 1956 besuchte ich zunächst das St.Ursula-Gymnasium in Attendorn, später das Goethe-Gymnasium in Dortmund. Dort bestand ich 1966 das Abitur.

Nach dem Abitur studierte ich ein Semester lang Psychologie in Münster. Im Herbst 1966 begann ich das Medizin-Studium in Berlin. Nach bestandenem Physikum studierte ich zwei Semester in Wien, kehrte 1970 zurück nach Berlin und bestand im August 1972 das medizinische Staatsexamen.

Die Medizinalassistentenzeit begann ich in der Neuropathologie im Klinikum Steglitz. Hier war ich drei Monate lang tätig. Es schloß sich eine siebenmonatige internistische Ausbildung im Klinikum Westend an. Zur Zeit arbeite ich als Medizinalassistentin in der chirurgischen Abteilung des Krankenhauses Neukölln.